

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

В.В.Кугач

## ЗАВИСИМОСТЬ СЫПУЧЕСТИ ПОРОШКОВЫХ СМЕСЕЙ ОТ ИХ ВЛАЖНОСТИ И ДИСПЕРСНОСТИ

Витебский государственный медицинский университет

*В статье приводятся результаты изучения влияния соотношения крахмала и микрокристаллической целлюлозы, их влажности и дисперсности на сыпучесть порошков.*

В процессе производства ряда твердых лекарственных форм – порошков, гранул, капсулированных средств, таблеток – существенное значение имеет характеристика физико-химических и технологических свойств смесей лекарственных и вспомогательных веществ, таблеточных масс и гранулятов: влажность, насыпная масса, сыпучесть, гранулометрический состав [1, 5, 8].

Физико-химические и технологические свойства порошков взаимосвязаны и часто определяют друг друга. Так, с увеличением влажности, как правило, сыпучесть таблеточных масс уменьшается [2]. Увеличение насыпной массы сопровождается увеличением сыпучести. Поэтому весьма актуальной является проблема выявления таких взаимосвязей. Часто технологические свойства порошковых смесей зависят от соотношения компонентов.

Целью настоящего исследования было изучение зависимости сыпучести порошков крахмала и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) от их соотношения, влажности и гранулометрического состава, а также построение регрессионных моделей выявленных взаимосвязей.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Определение сыпучести порошков

Определение сыпучести проводили следующим образом: навеску порошка массой 20,0 г помещали в воронку и на 20 с включали виброустановку. После этого открывали заслонку и определяли время истечения порошка из воронки. Рассчитывали сыпучесть по формуле:

$$C = m/t - 20, \quad (1)$$

Где  $m$  – масса порошка, в г;

$t$  – время истечения порошка из воронки [6].

#### Определение влажности порошков

Точную навеску вещества помещаем в бюкс и высушиваем до постоянного веса (условия высушивания, температура, масса указываются в статьях). Если высушивание производилось при нагревании, бюкс помещают на 30-50 мин. в эксикатор для охлаждения, закрывают крышкой и взвешивают. Постоянный вес считают достигнутым, если 2 последующих взвешивания после высушивания в течение 1 часа дают разницу не  $>0,0005$  г.

#### Определение дисперсности порошков

Дисперсность порошков оценивали по среднему линейному размеру частиц с помощью обычного оптического микроскопа и окуляр-микрометра МОВ-115х путем измерения не менее 200 частиц каждой серии порошка в 7-9 полях зрения с последующим общетом результатов [4].

#### Определение линейного коэффициента корреляции

Для определения взаимосвязи «влажность - сыпучесть» и «содержание крахмала – сыпучесть» применяли корреляционный анализ [9]. Для расчета коэффициентов в уравнении регрессии (2) применяли формулы (3), (4) и (5).

$$Y_x = a_0 + a_1 \quad (2)$$

где  $Y_x$  – сыпучесть, г/с;

$x$  – влажность, % или содержание крахмала, %;

$a_0$  – свободный член уравнения;

$a_1$  – коэффициент регрессии, показывающий, во сколько раз увеличивается сыпучесть с увеличением влажности на 1 % (содержания крахмала на 1 %).

$$a_0 = \frac{\sum y \sum x^2 - \sum xy \sum x}{n \sum x^2 - \sum x \sum x} \quad (3)$$

$$a_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - \sum x \sum x} \quad (4)$$

где  $n$  – число опытов.

Для выявления тесноты линейной корреляции применяли линейный коэффициент корреляции [15], который рассчитывали по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n})(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}} \quad (5)$$

Коэффициенты детерминации рассчитывали как квадрат линейного коэффициента корреляции [7]:

$$r^2 = r_{xy} \cdot r_{xy} \quad (6)$$

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По правилам смешивания порошков была приготовлена 41 смесь микрокристаллической целлюлозы и крахмала с содержанием последнего от 2,5 до 100% через каждые 2,5% массой 20 г. Для полученных смесей порошков определяли сыпучесть. Результаты исследования представлены в таблице 1.

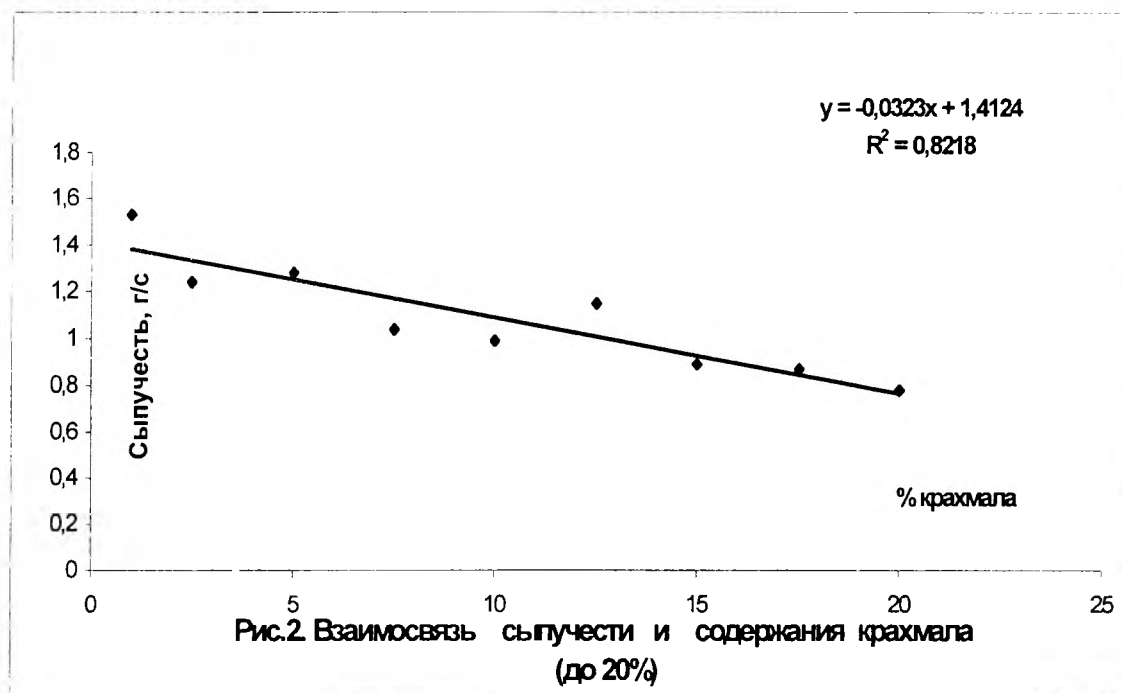
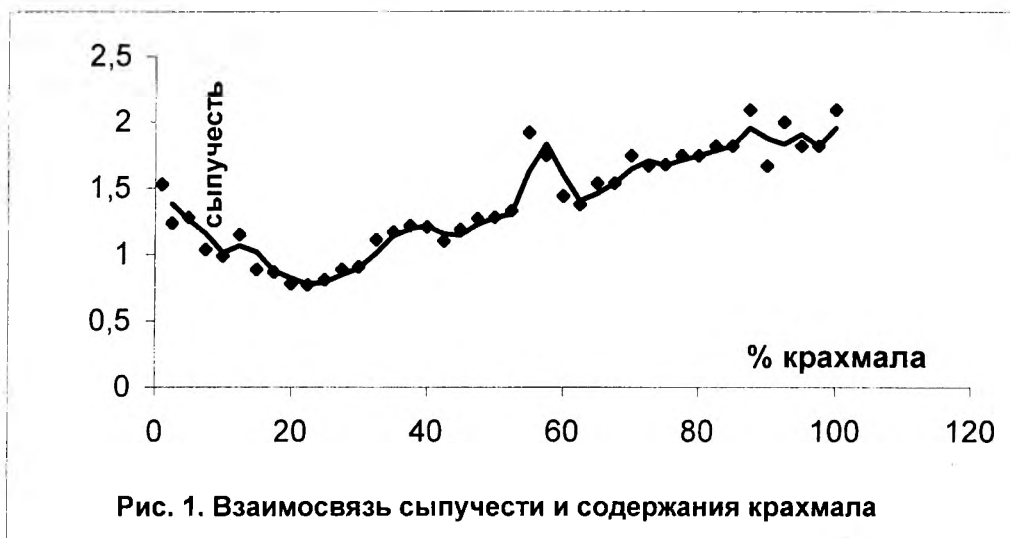
Таблица 1

Результаты определения сыпучести ( $n=10$ ,  $x \pm \Delta x$ )

№ п/п	% содержания крахмала	Сыпучесть, г/с	№ п/п	% содержания крахмала	Сыпучесть, г/с
1	1,0	1,53±0,50	22	52,5	1,33±0,09
2	2,5	1,24±0,28	23	55,0	1,92±0,22
3	5,0	1,28±0,38	24	57,5	1,75±0,13
4	7,5	1,04±0,25	25	60,0	1,44±0,28
5	10,0	0,99±0,24	26	62,5	1,38±0,11
6	12,5	1,15±0,23	27	65,0	1,54±0,14
7	15,0	0,89±0,03	28	67,5	1,54±0,10
8	17,5	0,87±0,06	29	70,0	1,75±0,03
9	20,0	0,78±0,04	30	72,5	1,67±0,20
10	22,5	0,77±0,03	31	75,0	1,68±0,08
11	25,0	0,81±0,05	32	77,5	1,75±0,17
12	27,5	0,89±0,04	33	80,0	1,75±0,12
13	30,0	0,91±0,04	34	82,5	1,82±0,11
14	32,5	1,11±0,04	35	85,0	1,82±0,14
15	35,0	1,17±0,10	36	87,5	2,09±0,18
16	37,5	1,22±0,12	37	90,0	1,67±0,07
17	40,0	1,21±0,07	38	92,5	2,00±0,12
18	42,5	1,10±0,07	39	95,0	1,82±0,08
19	45,0	1,19±0,10	40	97,5	1,82±0,08
20	47,5	1,27±0,12	41	100	2,09±0,15
21	50,0	1,28±0,10		МКЦ	0,98±0,05

По результатам определения сыпучести был построен график зависимости сыпучести порошков от содержания крахмала (рис.1).

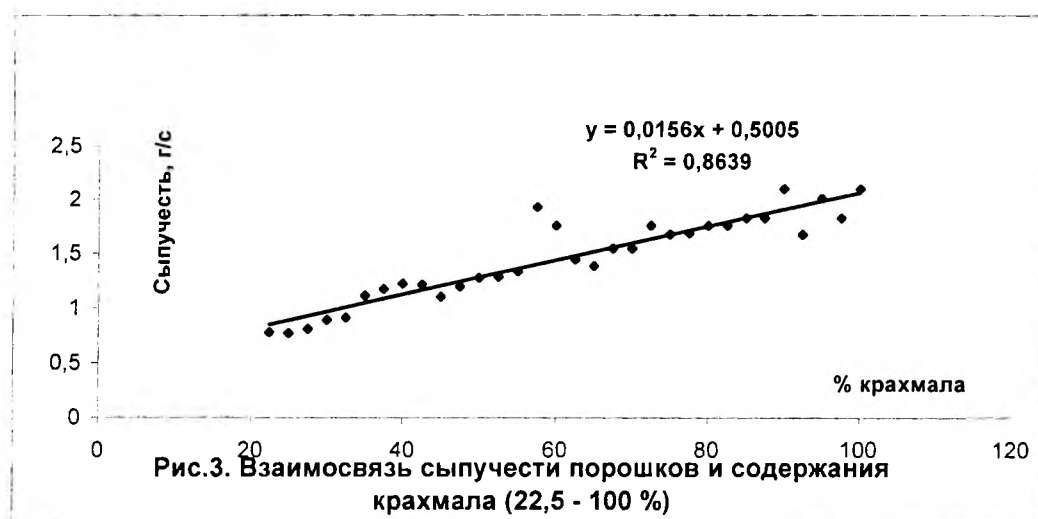
Как видно из рис.1, с увеличением в порошке крахмала сыпучесть вначале уменьшается (при содержании 20 – 25 % наблюдается минимальная сыпучесть – около 0,8 г/с), затем вновь возрастает до значений около 2 г/с при содержании крахмала 85-95%.



Нами построены графики зависимости сыпучести порошковых смесей от содержания крахмала до 20% (рис.2) и от 20 до 100% (рис.3).

Как видно из рис.2, график зависимости сыпучести порошковой смеси от содержания крахмала представляет собой прямую линию, коэффициент корреляции составляет - 0,906.

График зависимости сыпучести порошков от содержания крахмала в интервале 22,5 – 100% (рис. 3) также представляет собой прямую линию, однако зависимость носит прямо пропорциональный характер. Коэффициент корреляции составляет + 0,929.



Пытаясь объяснить, почему минимальная сыпучесть соответствует содержанию крахмала 20 – 22,5%, мы предположили влияние влажности на сыпучесть порошков.

В этой связи нами определена влажность некоторых приготовленных смесей, результаты определения представлены в таблице 2, а зависимость сыпучести порошковых смесей от их влажности представлена на рис. 4.

Как видно из полученных результатов, минимальная сыпучесть порошков соответствует влажности 5,43 – 5,61 %. Характер зависимости не линейный, приведенный на рис. 4 полином описывает характер зависимости достаточно приблизительно (коэффициент корреляции 0,779).

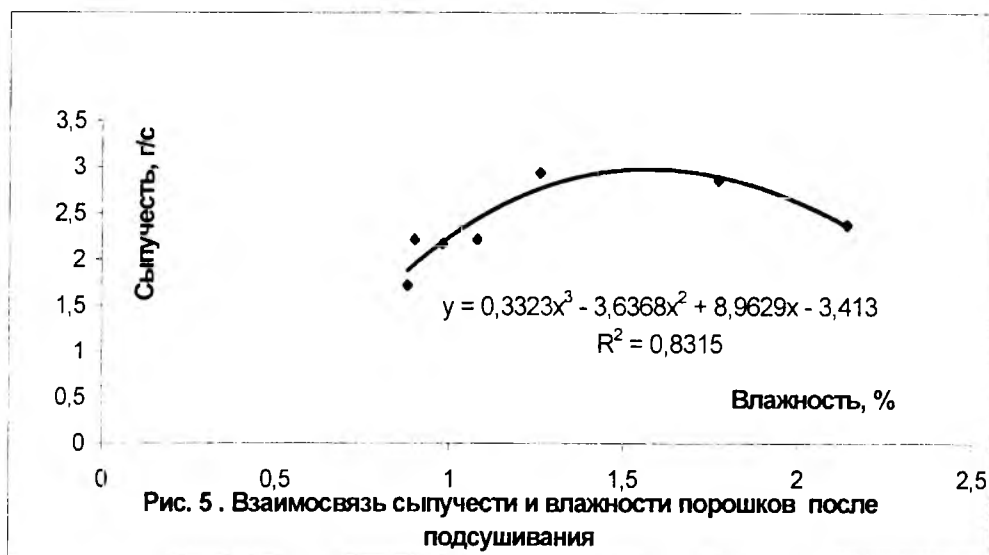
Таблица 2

Результаты определения влажности порошковых смесей

№ п/п	Влажность, %	Сыпучесть, г/с	№ п/п	Влажность, %	Сыпучесть, г/с
1	2,85	1,53±0,50	12	5,95	0,89±0,04
2	2,33	1,24±0,28	13	6,27	0,91±0,04
3	3,74	1,28±0,38	14	6,74	1,11±0,04
4	2,85	1,04±0,25	15	7,03	1,17±0,10
5	2,85	0,99±0,24	16	6,88	1,22±0,12
6	2,85	1,15±0,23	17	7,19	1,21±0,07
7	4,89	0,89±0,03	18	7,79	1,10±0,07
8	5,01	0,87±0,06	19	8,04	1,19±0,10
9	5,43	0,78±0,04	20	8,45	1,27±0,12
10	5,61	0,77±0,03	21	8,71	1,28±0,10
11	5,77	0,81±0,05	Крах мал		
МКЦ	4,50	0,98±0,05		14,00	2,09±0,15



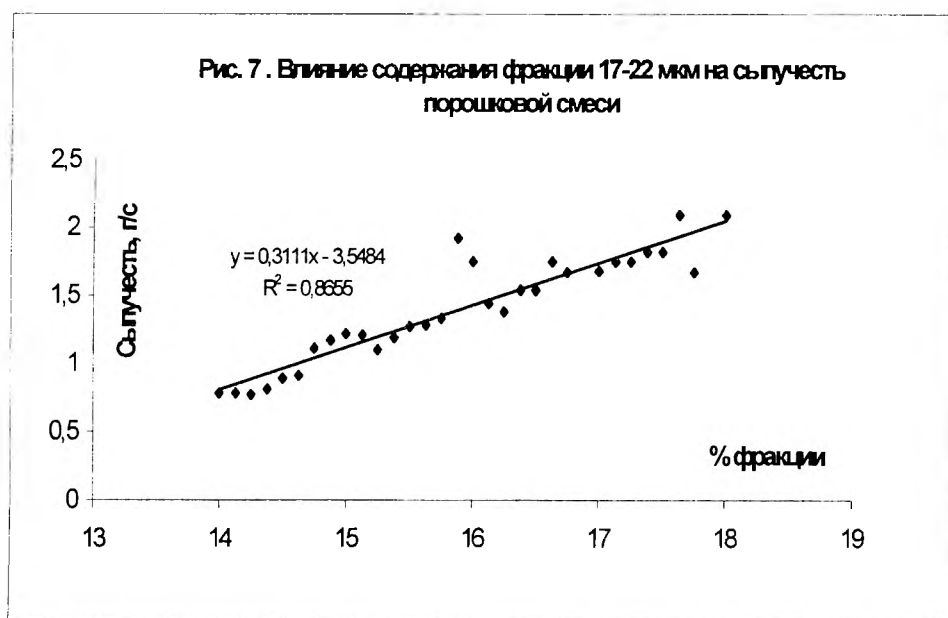
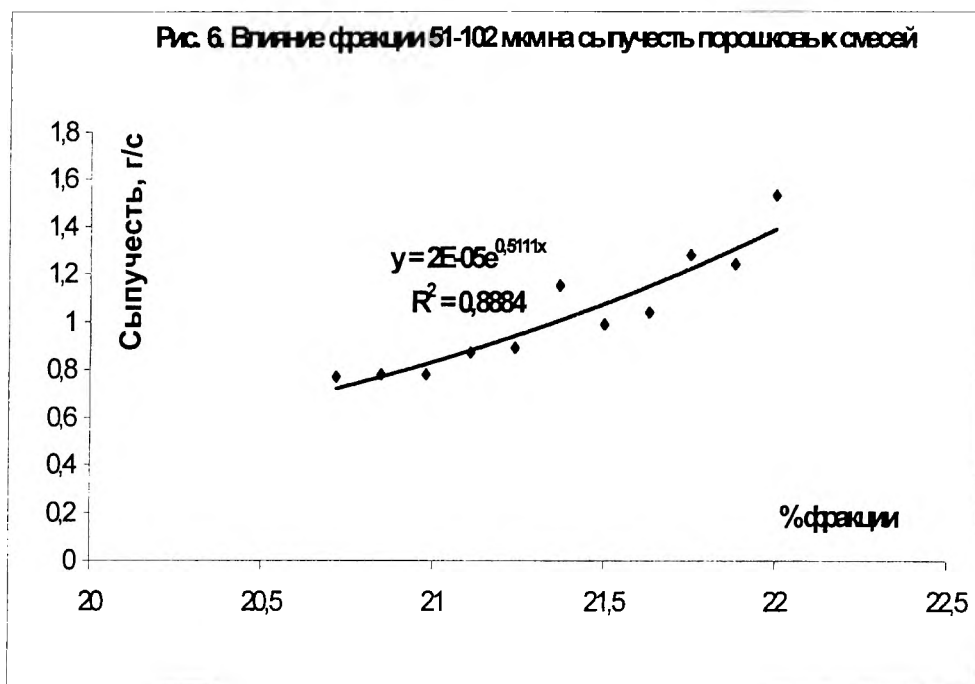
Для улучшения сыпучести порошки часто подсушивают. Выборочно нами были высушены смеси, содержащие 1%, 7,5%, 12,5%, 17,5%, 22,5%, 32,5%, 37,5% и 42,5% в сушильном шкафу при температуре 50<sup>0</sup>С. Результаты исследования представлены на рис. 5.



Как видно из рис. 5, в диапазоне от 0,9 до 2,2% влияние влажности на сыпучесть порошков носит характер полиномиальной зависимости. При чем, вначале сыпучесть увеличивается, при влажности от 1,2 до 1,7% имеет максимальное значение – около 3 г/с и затем снова падает. Такие результаты в большей степени согласуются с литературными данными [2,5], чем результаты, представленные на рис.4. Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что влияние влажности на сыпучесть порошков неоднозначно, и для каждой порошковой смеси необходимо находить тот оптимум влажности, при котором сыпучесть будет максимальна.

Известно, что сыпучесть порошковых материалов в значительной степени зависит от их гранулометрического состава.

Исследование размера частиц порошковых смесей под микроскопом показало, что содержание фракций 17-34 мкм, 34-51 мкм и >102 мкм практически не зависит от соотношения порошков и составляет 33%, 23-24% и 8-9% соответственно. В этой связи нами изучено влияние на сыпучесть самой мелкой фракции – до 17 мкм и фракции 51-102 мкм. Результаты исследований представлены на рис. 6 и 7.



Как видно из результатов исследований, увеличение размера частиц обеих фракций приводит к росту сыпучести порошков. Однако для фракции 17-34 мкм зависимость сыпучести от содержания фракции носит линейный характер, для самой крупной исследуемой фракции – экспоненциальный.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение сыпучести порошков крахмала, микрокристаллической целлюлозы и их смесей показало, что с увеличением в прописи количества крахмала до 20% сыпучесть порошков уменьшается, при увеличении крахмала от 20 до 100% сыпучесть возрастает. Зависимость носит линейный характер. Построены уравнения регрессии, коэффициенты корреляции составляют 0,906 и 0,929 соответственно.

Показано влияние влажности на сыпучесть смесей крахмала и микрокристаллической целлюлозы. Установлено, что минимальная сыпучесть соответствует влажности 5,43-5,61%.

Подсушивание порошковых смесей позволило повысить их сыпучесть до 3 г/с, при этом максимальная сыпучесть соответствовала влажности 1,2-1,7%.

Выявлено влияние гранулометрического состава смесей крахмала и микрокристаллической целлюлозы на их сыпучесть. Показано, что содержание фракций 34-102 мкм не зависит от соотношения исследуемых веществ. С увеличением содержания фракций 17-34 мкм и 51-102 мкм возрастает сыпучесть, при чем для первой фракции зависимость носит линейный характер, для второй – экспоненциальный.

Полученные результаты могут быть использованы при прогнозировании сыпучести смесей, содержащих крахмал и микрокристаллическую целлюлозу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М., «Медицина». – 1982. – 208 с.
2. Гараничев В.И., Егорова В.Е., Борисов Г.Н. Выбор и обоснование оптимальной влажности лекарственных гранулятов при таблетировании// Химико-фармац.журн. – 1973, №7. – С. 38-42.
3. Кугач В.В. Взаимосвязь насыпной массы и сыпучести порошковых материалов// Вестник фармации. - 2000, № 3-4. – С. 12 – 16.
4. Махкамов С.М., Икрамова Х.А., Пчелкина В.Н. Изучение эффективности вспомогательных веществ в зависимости от их дисперсности// Химико-фармац. журн. – 1976, №5. – С. 99 -101.
5. Махкамов С.М., Иноятова М. Влажность гранулята и его влияние на качество таблеток// Фармация. – 1975, №2. – С.53 – 55.
6. Носовицкая С.А., Борзунов Е.Е., Сафиулин Р.М. Производство таблеток. – М., «Медицина». – 1969. – 139 с.
7. Теслюк И.Е., Тарловская В.А., Термиженко И.Н., и др. Статистика. – Минск, «Ураджай». – 2000. – 360 с.
8. Урьев Н.Б., Потанин А.А. Текучесть суспензий и порошков. – М., «Химия». – 1992. – С.44 – 54, 178 – 179.
9. Villiers M.M. de, Watt J.G. van der, Lotter A.P., Dekker T.G. Correlation between physico-chemical properties and cohesive behavior of furosemide crystal modifications// Drug Dev. Ind. Pharm. – 1995. – 21, №17. – P. 1975 – 1988.